

ORIGINAL ARTICLE / ÖZGÜN MAKALE

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Enterobacteriaceae* İzolatlarına Karşı Seftazidim- Avibaktam'ın in Vitro Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Isolates

 Melek Bilgin¹  Hacer İşler¹  Eşe Başbulut¹  Selim Görgün¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye

Geliş Tarihi: 06.03.2023 **Kabul Tarihi:** 16.03.2023

Öz

Amaç: Tüm dünyada son yıllarda *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri arasında çoklu ilaç direncine sahip izolatlar artış göstermekte ve enfeksiyonların tedavisinde zorluklara yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam'ın in vitro etkinliğinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya, laboratuvarımıza gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten 114 *Enterobacteriaceae* türü dahil edildi. İzolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıkları otomatize sistemler kullanılarak gerçekleştirildi. İzolatların seftazidim avibaktama duyarlılıklarının saptanması amacıyla CAZ/AV 10/4 mg (Bioanalyse) ile disk difüzyon testi; zon çaplarının değerlendirilmesi için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 42 tanesi (%36.8) *Escherichia coli* ve 72 tanesi (%63.2) *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere toplam 114 tane *Enterobacterales* suşu dahil edildi. Suşların %44.7'si idrar örneklerinden izole edilmiştir. Tüm izolatların 67 (%58.8)'si karbapenemlere duyarlı iken, 47 (%41.2)'si karbapenemlere dirençli olarak bulundu. 103 tanesi (%90,4) ceftazidim avibactama duyarlı iken, 11 tanesi (%9.6) dirençli olarak saptandı.

Sonuç: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten veya metallo-β-laktamaz dışında karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* suşları için mevcut en iyi tedavi seçeneği, mümkün olduğunda ve fiyatın kullanımına izin verdiği durumlarda seftazidime-avibaktamdır.

Anahtar Kelimeler: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, Karbapenem, *Enterobacteriaceae*, Seftazidim-Avibaktam

Sorumlu Yazar: Melek BİLGİN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye. **E-mail:** drmelekbilgin@gmail.com, **Telefon:** +90 505 483 48 84.

Nasıl Atıf Yapılmalı: Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Görgün S. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Enterobacteriaceae* İzolatlarına Karşı Seftazidim- Avibaktam'ın in Vitro Etkinliğinin Araştırılması. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2023;8(1):17-23

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Objectives: In recent years, isolates with multi-drug resistance have increased among Enterobacteriaceae family members all over the world, and has led to difficulties in the treatment of infections. The aim of this study was to investigate the in vitro efficacy of ceftazidime-avibactam against extended spectrum beta-lactamase producing and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates.

Methods: A total of 114 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* species isolated from various samples sent to our laboratory were included in the study. Identification and antimicrobial susceptibility of isolates were performed using automated systems. Disc diffusion test with CAZ/AV 10/4 mg (Bioanalyse) to determine the susceptibility of isolates to ceftazidime avibactam; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guideline was used for the evaluation of zone diameters.

Results: A total of 114 Enterobacterales strains, 42 (36.8%) *Escherichiae coli* and 72 (63.2%) *Klebsiella pneumoniae*, were included in the study. 44.7% of the strains were isolated from urine samples. While 67 (58.8%) of all isolates were susceptible to carbapenems, 47 (41.2%) were found to be resistant to carbapenems. While 103 (90.4%) were susceptible to ceftazidime avibactam, 11 (9.6%) were found to be resistant.

Conclusion: Ceftazidime-avibactam is the best available treatment for extended-spectrum beta-lactamase-producing or carbapenem-resistant strains of *Enterobacteriaceae* other than Metallo- β -lactamase, when available and price permits.

Keywords: Extended Spectrum Beta-Lactamase, Carbapenem, *Enterobacteriaceae*, Ceftazidime-Avibactam

GİRİŞ

Enterobacteriaceae üyeleri insanlarda üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis gibi çok ciddi enfeksiyonlara neden olabilen yaygın patojenlerdir (1). Günümüzde antibakteriyel dirençle ilgili endişeler dünya çapında artmaya devam etmektedir ve çoklu ilaca dirençli (ÇİD) organizmalara ikincil enfeksiyonların yönetimi küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tedavisinde güçlük yaşadığımız öncelikli etkenler ÇİD Gram-negatif bakterilerdir ve bu mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bununla birlikte antibiyotik direnci sıklığında meydana gelen artış dünya çapında antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz şekilde artmış kullanımı ile sonuçlanmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler

oldukça etkili olduğu için sıklıkla birinci basamak antibiyotikler olarak kullanılır. Ancak GSBL üreten *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu enfeksiyon oranlarındaki artış yıllar içinde karbapenemlerin kullanım sıklığının ve karbapenem direnç oranlarında artışa neden olmuştur (2-4). Bu sebeple bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır.

Seftazidim-avibaktam, üçüncü kuşak geniş spektrumlu sefalosporin olan seftazidim ile β -laktamaz inhibitörü olan avibaktamın bir kombinasyonudur. Avibaktam, beta laktam yapısında olmayan, diazobisikloktan yapıda bir betalaktamaz inhibitörüdür. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı içeren geniş Gram negatif etkinliği mevcuttur (5). Bunun yanında anaeroblar ve gram pozitiflere de minimal etkinlik gösterir. Seftazidim-avibaktam intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike üriner sistem enfeksiyonları için

2015 yılında, hastane kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoni için 2018 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (6). Bununla birlikte Avrupa İlaç Ajansı (EMA) sınırlı tedavi seçeneği bulunan aerobik Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında da kullanımını 2018'de onaylamıştır. Ülkemizde ise 2019 yılı Ekim ayında ruhsat almıştır (7).

Bu çalışmanın amacı, Samsun Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden izole edilen, GSBL üreten ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarını içeren toplam 114 adet Enterobacteriaceae klinik izolata karşı seftazidim-avibaktamın in vitro etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Samsun Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (SBÜSEAH-GOKA/2020/15/7).

Ocak 2021-Eylül 2022 tarihleri arasında Samsun Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 114 adet tümü GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastadan tek izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Bakterilerin tanımlanmasında, antibiyotik duyarlılıklarının ve GSBL üretiminin belirlenmesinde Vitek 2 (bioMerieux, Fransa) tam otomatize sistem kullanılmıştır. GSBL doğrulama testi olarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (8) dökümanlarına göre; hem seftazidim, seftazidim-klavulanik asit hem de sefotaksim, sefotaksim-klavulanik asit disklerinin kullanıldığı disk difüzyon testi (kombine disk metodu) çalışılmıştır. Karbapenemazların varlığı, CarbaNP testi ile fenotipik olarak tespit edilmiştir (8). Bir kanlı agar besiyerinden bir öze dolusu bakteri kolonisi, 200 µl Tris-HCl 20 mmol/L lizis tamponunda (B-PERII, Bakteriye Protein Ekstraksiyon Reaktif; Thermo Scientific, ABD) süspansiyon edildi. Oda sıcaklığında

30 dakika inkübe edildikten sonra 100 µl süspansiyon alındı ve 6 mg/L imipenem monohidrat (Sigma, Fransa) içeren bir fenol kırmızısı solüsyonu ile karıştırıldı. 35 °C'de 2 saatlik inkübasyon süresinden sonra renk kırmızıdan sarıya dönerse pozitif sonuç olarak kabul edildi. Renkte herhangi bir değişiklik gözlenmediğinde sonuç negatif olarak kabul edildi (8).

İzolatların seftazidim avibaktama duyarlılıklarının saptanması amacıyla CAZ/AV 10/4 mg (Bioanalyse) ile disk difüzyon testi; zon çaplarının değerlendirilmesi için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberi kullanılmıştır. Enterobacterales için seftazidim avibaktam zon çapı sınır değerleri EUCAST rehberinde "≥13mm duyarlı, <13mm dirençli" olarak belirtilmiştir (9). Çalışmamızda, kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 kullanılmıştır.

İstatistik Analiz

Veriler, SPSS versiyon 17.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) yazılımı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tanımlamada veriler ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde olarak saptanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza çeşitli numunelerden izole edilen; 42 tanesi (%36.8) *E.coli* ve 72 tanesi (%63,2) *K.pneumoniae* olmak üzere toplam 114 tane Enterobacteriaceae suşu dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 70.63±14.597 olarak bulundu. Hastaların %51.8'i (n=59) erkek, 48,2'si (n=55) kadındı. Hastaların hepsi yoğun bakımda yatan hastalardan oluşmaktaydı. Suşların %44.7'si idrar örneklerinden izole edilmiştir. Suşların izole edildiği örneklerin dağılımı Tablo1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. GSBL(+) *Enterobacteriaceae* izole edilen örneklerin dağılımı

Örnek türü	Sayı	(%)
idrар	51	(44.7)
yara	20	(17.5)
balgam	12	(10.5)
TAK	10	(8.8)
kan	20	(17.5)
BOS	1	(0.9)
Total	114	(100)

TAK: Trakeal aspirat kültürü

Tüm izolatların 67 (%58.8)'si karbapenemlere duyarlı iken, 47 (%41.2)'si karbapenemlere dirençli olarak bulundu. Karbapenem dirençli izolatların hepsi CarbaNP testi ile fenotipik olarak pozitif tespit edildi. İzolatların 103 tanesi (%90.4) seftazidim avibaktama duyarlı iken, 11 tanesi (%9.6) dirençli idi. GSBL üreten ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarının seftazidim-avibaktama duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. GSBL üreten ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarının seftazidim-avibaktama duyarlılıkları

	CZA duyarlı		CZA dirençli	
	n	(%)	n	(%)
GSBL üreten izolat (n:67)	62	(92.5)	5	(7.5)
<i>K.pneumoniae</i> (n:26)	23	(88.5)	3	(11.5)
<i>E.coli</i> (n:41)	39	(95.1)	2	(4.9)
Karbapenem dirençli (47)	41	(87.2)	6	(12.8)
<i>K.pneumoniae</i> (n:46)	40	(87)	6	(13)
<i>E.coli</i> (n:1)	1	(100)	0	(0)
Toplam (n:114)	103	(90.4)	11	(9.6)
<i>K.pneumoniae</i> (n:72)	63	(87.5)	9	(12.5)
<i>E.coli</i> (42)	40	(95)	2	(5)

CZA: Seftazidim avibaktam

TARTIŞMA

Enterobacteriaceae ailesi üyeleri arasında klinik örneklerden en sık izole edilen türler *E. coli* ve *K. pneumoniae*'dir (10,11). Çoklu ilaca dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ya ikincil enfeksiyonlara karşı en etkili antibakteriyel karbapenemler olarak kabul edilir. Ancak karbapenemlerin yaygın kullanımı ve karbapenemlere dirençli Enterobacteriaceae'nin (CRE) ortaya çıkması ve geniş çapta yayılması, klinikte bu enfeksiyonların tedavisini güçleştirmektedir (12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Şubat 2017'de "ilk kez" insan sağlığı üzerinde en büyük tehdit oluşturma ve yeni antibiyotik geliştirilmesi aciliyetine göre bakterilerde öncelikli bir sınıflandırma yapmıştır ve bu listeyi kritik, yüksek ve orta öncelikli patojenler olmak üzere üç bölüme ayırmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae ve

karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, bu listenin "kritik" bölümünde yer almakta ve bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır (13).

Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) GSBL üreten mikroorganizmalar için oldukça etkili, sıklıkla başvuru birinci seçenek antibiyotiklerdir. Ancak, yıllar içerisinde GSBL üreten Enterobacteriaceae üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların artmasına paralel olarak karbapenemlerin sıklıkla kullanılması beraberinde karbapenem direnç oranlarında artışa neden olmuştur (14-15).

CZA, geniş spektrumlu β -laktamaz-, AmpC-, *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz- ve OXA-48 üreten Enterobacteriaceae ve çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatları dahil olmak üzere birçok önemli Gram-negatif patojene karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahiptir; metallo- β -laktamaz üreten suşlara karşı aktif değildir (4).

Çalışmamıza dahil edilen toplam 114 GSBL üreten Enterobacteriaceae türünden 67'si (%58,8) karbapenemlere duyarlı, 47'si (%41.2) karbapenemlere dirençli olarak tespit edilmiştir. Dirençli izolatların 46'sı *K. pneumoniae* bir tanesi *E. coli* olarak tanımlanmıştır. Karbapenem direncinin en sık saptandığı tür *K. pneumoniae* (%97.8) olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermiştir. Bu çalışmalarda karbapenemaz üretiminin en yaygın olarak *K. pneumoniae*'da, ardından *E. coli*'de olduğu bildirilmiştir (16-18). Güzel ve ark. karbapenem direnç oranlarını *Klebsiella spp.* ve *E. coli*'de sırasıyla %87.3 ve %12.6 olarak saptamışlardır (16). Çaycı ve ark. yaptıkları çalışmada karbapenem direnç oranlarını *Klebsiella spp.* için %71.43 ve *E. coli* için %1.54 olarak bildirmişlerdir (17). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada karbapenem direnç oranları *Klebsiella spp.* ve *E. coli* için sırasıyla %86.5 ve %13.5 olarak bulunmuştur (18). Çalışmamızda tüm izolatların 67'si (%58.8) karbapenemlere duyarlı, 47'si (%41.2) karbapenemlere dirençli bulunmuştur. *K.*

pneumoniae için karbapenem direnci %97.8 iken 42 *E.coli* izolatının sadece bir tanesinde karbapenem direnci saptanmıştır.

Asya-Pasifik ülkelerindeki INFORM Küresel Gözetim Programı sonuçlarına göre Asya-Pasifik ülkelerinin her birinde *Enterobacteriaceae* izolatları için CZA duyarlılığının %99.1-100 arasında değiştiği ve CZA'nın GSBL-pozitif izolatların %99.6'sını inhibe ettiği bildirilmektedir (19). Çin'den bildirilen başka bir çalışmada *E.coli*'nin CZA'ya duyarlılığı %96.8 olarak bulunurken, karbapenem dirençli *E. coli*'nin CZA'ya duyarlılığın %28.6'ya düştüğü belirtilmiştir. Yazarlar bunun sebebinin karbapenem dirençli *E. coli*'nin %67.9'unun blaNDM pozitif olmasına bağlamışlardır (20). Toplum kökenli idrar yolu infeksiyon etkeni GSBL üreten *E. coli* izolatlarının CZA'ya in vitro antimikrobiyal duyarlılığının araştırıldığı bir diğer çalışmada; CZA'ya direnç saptamamışlardır. Bunun nedeninin çalışmadaki izolatlarda karbapenem direncinin olmaması olarak açıklamışlardır (21). Başka bir çalışmada Alatoon ve ark. 60 karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatının (49 *K. pneumoniae* ve 11 *E. coli*) test edildiği çalışmalarında CZA'ya %45 duyarlılık bildirmişlerdir (22). Güzel M et al. çalışmalarında CZA'ya duyarlılık oranlarının *K. pneumoniae* için %76 ve *E. coli* için %78 olduğunu bildirmişlerdir (16). Bu sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda CZA duyarlılık oranları *K. Pneumoniae* için %87.5 ve *E. coli* için %95.2 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 114 suşun 103'ü (%90,4) CZA'ya duyarlı iken, 11 (%9.6) izolat dirençli olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular çalışmalarda da belirtildiği gibi CZA'nın GSBL üreten ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatları için iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir (23).

Çalışmamızda izolatların kolistin duyarlılıkları otomatize sistemlerde çalışıldığından ve EUCAST'ın önerdiği sıvı mikrodilüsyon ile doğrulanmadığından veriler paylaşılmamıştır. Suşların kolistin duyarlılıklarının verilmemiş olması ve dahil edilen karbapenem dirençli suşların karbapenemaz genlerinin tespit edilmemiş olması çalışmamızın kısıtlı yönleri olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre yüksek dirençli gram negatif patojenlerin tedavisi için yeni ajanların geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, GSBL üreten ve/veya Metallo-β-laktamaz dışında karbapenemaz aktivitesine sahip *Enterobacteriaceae* suşları için CZA'nın ümit verici olduğunu göstermektedir. Ancak ülkemizde CZA'ya ulaşımın ve maliyetinin de kullanımı için önemli etkenler olduğu unutulmamalıdır.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek:

Bu çalışmada maddi destek alınmamıştır.

Etik Onay:

Çalışmamız için Samsun Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (SBÜSEAH-GOKA/2020/15/7) alındı. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Yazar katkıları:

Çalışma konsepti/Tasarımı: MB, Hİ, EB, SG, Veri toplama: MB,EB,SG, Veri analizi ve yorumlama: MB, Hİ, EB, Yazı taslağı: MB, SG, İçeriğin eleştirel incelenmesi: MB, Hİ, EB, SG, Son onay ve sorumluluk: MB, Hİ, EB, SG, Teknik ve malzeme desteği; MB, Hİ

KAYNAKLAR

1. Özinel MA. *Enterobacteriaceae*. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). 'Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Etkenlere Göre Enfeksiyonlar' kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008;2126- 36.
2. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: An Update on Therapeutic Options. *Frontiers in microbiology* 2019;10: 80. Doi: 10.3389/fmicb.2019.00080.
3. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*

- 2015;35(10): 949–962. Doi: 10.1002/phar.1636.
4. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* 2018 Apr;78(6):675-692. Doi: 10.1007/s40265-018-0902-x. PMID: 29671219.
 5. Mashni O, Nazer L, Le J. Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *The Annals of pharmacotherapy* 2019;53(1): 70–81. Doi: 10.1177/1060028018790573.
 6. Doi, Yohei. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019. 69. S565-S575. 10.1093/cid/ciz830.
 7. Ayhan M. Çoklu İlaça Dirençli Gram-negatif Mikroorganizmalarla Gelişen Enfeksiyonlarda Yeni Tedavi Seçenekleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2020;73(2):96-101. Doi: 10.4274/atfm.galenos.2020.92408
 8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 24th informational supplement. CLSI Document M100-S24, CLSI, Wayne, PA, 2014.
 9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 12.0, 2022.
 10. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8: 4. Doi: 10.3389/fcimb.2018.00004.
 11. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews Microbiology* 2015;13(5): 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
 12. Zhang W, Guo Y, Li J, et al. In vitro and in vivo bactericidal activity of ceftazidime-avibactam against Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018 Nov 21;7:142. Doi:10.1186/s13756-018-0435-9.
 13. WHO. World Health Organization. [https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-whopublishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed] (Erişim tarihi: 03 Ekim 2022)
 14. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010;300(6):371-9. Doi: 10.1016/j.ijmm.2010.04.005.
 15. Altınkanat Gelmez G, Söyletir G. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Enterobacteriaceae'larda mutant engelleme konsantrasyonunun saptanması. *Experimed* 2018;8(1):1-6. Doi: 10.26650/experimed.2018.377256
 16. Güzel M, Öcal D, Tokar Önder İ, Akdoğan D, Bahar Erdem G, Akpınar O. Comparison of in Vitro Antimicrobial Efficacy of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam Combination Against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Species Isolated from Various Clinical Specimens. *Konuralp Medical Journal* 2022;14(1): 75-80.
 17. Çaycı YT, Bıyık İ, Çınar C, Birinci A. Antimicrobial Resistance of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates Between the Years of 2015-2018. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2020;50(3):134-140.
 18. Çakar A, Akyön Y, Gür D, Karatuna O, Ögünç D, Özhak Baysan B et al. Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2016;50(1): 21-33.
 19. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Bouchillon SK, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Collected in Asia-Pacific Countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(7): pii: e02569- e02517.
 20. Yin D, Wu S, Yang Y, et al. China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) Study Group. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(4): e02431-e02418.

21. Caine E , Koyuncu Ozyurt O, Ongut G, Kasaroglu K , Yıldız E, Ogunc D, et al.. In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam and Comparator Antimicrobial Agents Tested against ESBL Producing Urinary E. coli Isolates. *Journal of Microbiology and Infectious Disease* 2019;09(03): 112-115. Doi: 10.5799/jmid.614195.
22. Alatoon A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth L, El-Lababidi R, Cardona L, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam against multidrugresistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;62: 39-43.
23. Isler B, Aslan AT, Akova M, Harris P, Paterson DL. Treatment strategies for OXA-48-like and NDM producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022;20(11): 1389-1400. Doi: 10.1080/14787210.2022.2128764.